Del rapporto che sta fra la struttura dei tumori, e la natura del tessuto da cui prendono origine. — Memoria letta all'Accademia di Medicina di Torino in seduta delli 9 agosto 1872 dal Prof. G. Bizzozero.

L'argomento che imprendo ora a trattare, o Signori, non è nuovo. — Fino dagli antichi tempi della medicina gli osservatori, avendo scorto quanta somiglianza corresse fra alcuni tumori, e le parti normali, erano stati condotti ad opinare che in alcuni casi il tessuto di nuova formazione non fosse che il prodotto di un esagerato sviluppo di alcuna delle parti che costituiscono l'organismo nello stato fisiologico.

Se non che le scarse cognizioni che allora si avevano tanto dei diversi modi di ammalare del corpo nostro, quanto della struttura delle parti onde normalmente questo risulta composto (cognizioni che solo lentamente si accrebbero nella lunga serie d'anni che corsero da quei tempi infino a noi), non permisero il più delle volte di determinare con esattezza il rapporto che correva tra la matrice e il prodotto, tra i tessuti normali e le neoplasie che ne avevano avuto origine.

Col miglioramento dei mezzi d'indagine, e col consecutivo aumentare del prodotto dell'osservazione, andò di conserva migliorando la conoscenza di questo interessante quesito di patologia generale. E a questo risultato contribuirono di non poco le modificazioni introdotte nei criterii che guidavano nella determinazione del rapporto in

che le neo-formazioni hanno origine direttamente da moltiplicazione degli elementi dei tessuti normali, e specialmente da quelli del tessuto connettivo; sicchè, a luogo del blastema, venne considerato il connettivo coi suoi equivalenti ed annessi, come il punto di partenza principale dei tumori.

Queste deduzioni erano appoggiate ad accurate indagini fatte non solo studiando, come per vero facevasi anche prima, gli elementi isolati, ma altresì determinando, con larghe sezioni, tanto i rapporti dei diversi elementi fra loro, quanto il rapporto del tessuto sano col tessuto morboso. A questo modo potevansi meglio determinare le trasformazioni delle parti sane, e la loro più o meno grande partecipazione alla malattia.

È la via che si segue anche oggidì, e che, aggiungendo scoperta a scoperta, ci ha condotto a riconoscere sempre più esatto l'aforisma: che i tessuti patologici non sono altro che una derivazione diretta dei tessuti normali.

È una via che noi siamo ben lungi dall'aver tutta percorsa, ma in cui giova, come faremo ora, tratto tratto arrestarsi onde misurare e considerare il cammino già fatto, a fine di pigliar guida pel cammino futuro.

Non è mia intenzione di passare qui in rivista tutti i tessuti. È troppo noto come alcuni di essi, p. es. il muscolare ed il nervoso, generalmente non servano di matrice che ai tumori costituiti da elementi simili ai loro proprii, e come, anche, questo fatto sia relativamente raro, e, per ciò, di poca importanza per la patologia umana.

Io voglio solo soffermarmi sui tumori che hanno relazioni di parentela col connettivo, e cogli epitelii; i due tessuti che sono tanto largamente rappresentati nel corpo, che questo di ben poco troverebbe alterata la sua propria forma ove venisse privato d'ogni elemento che non appartenesse all'epitelio o al connettivo; i due tessuti che danno, e pur troppo in tanto numero, i tumori più strani per la forma, e più dannosi pel decorso, al nostro organismo. — È in

questo campo che è più difficile, e, nel tempo stesso, più interessante e più utile il dimostrare, come alle diverse modificazioni normali che uno stesso tessuto offre nelle varie parti del corpo corrisponda assai spesso una diversa struttura dei tumori che ne hanno origine.

Pel tessuto connettivo noi abbiamo già copiosi materiali. La scuola di Virchow, che tanto ne apprezzava, ed, anzi, esagerava l'importanza, ne avea già fatto oggetto di profondi studi che ci hanno disvelato quanta varietà di forme questo tessuto presenti nei tanti organi ch'egli deve sostenere e proteggere. E qui s'intenda che io non parlo delle differenze grossolane, quali ci vengono presentate dagli equivalenti del tessuto connettivo, p. es. dal tessuto osseo, dal cartilagineo e dall'adiposo, perchè sono già note da molto tempo; così come da molto tempo sono note le differenze dei loro prodotti patologici. Mi riferisco solo a quelle forme che strettamente appartengono al tessuto connettivo; rammentando di queste solamente quelle che più spiccatamente dimostrano l'enunciato principio.

Nei centri nervosi gli elementi specifici sono tenuti assieme da una sostanza connettiva, la *neuroglia*, la quale è costituita da sostanza finamente granulare, da cellule arrotondate a protoplasma delicatissimo, e da certe cellule appiattite a numerosissimi prolungamenti intrecciati, le quali vennero di recente diligentemente descritte da uno dei più distinti miei allievi, il Dott. Golgi.—Ora, nei centri nervosi una delle forme più frequenti di tumori è il *glioma* che si trova constare di elementi corrispondenti a quelli della neuroglia normale, e che, quindi, può venir considerato come il prodotto di una iperplasia semplice del tessuto. Talora si sostituisce così bene alla sostanza nervosa, e tanto ne simula l'aspetto, che, massime quando giace nelle circonvoluzioni, può sfuggire inavvertito o può confondersi con un semplice rammollimento. — In istadii ulteriori può subire delle metamorfosi; ma, ad onta di ciò, è innegabile il carattere iperplastico del tumore primitivo.

Lo stroma connettivo della coroidea ha le sue cellule

fisse che, di regola, sono cariche di granuli di pimmento. Ora, i sarcomi che nascono da questa membrana sono assai spesso ricchi di cellule pimmentate; anzi, talora ne contengono tante da apparire di pretto color nero. La è appunto questa particolarità dei sarcomi coroidali, che appoggia l'opinione di coloro che sostengono derivare il pimmento di molti tumori melanotici da un metabolismo speciale della cellula, non già da antichi stravasi sanguigni.

Buona parte della superficie delle ossa è rivestita da una membrana connettiva, il periostio, che porta alla superficie interna lo strato degli osteoblasti, deputati a formare novella sostanza ossea. Ebbene, quando un sarcoma parte dalla superficie di un osso, bene spesso si presenta sotto la varietà osteoide.

Alla superficie e, ben più spesso, nell'interno delle ossa si riscontrano degli elementi grandissimi ed appiattiti, ripieni di nuclei, che ebbero il nome di mieloplaxi. Pare che questi mieloplaxi possano rapidamente moltiplicarsi in date circostanze. Infatti, noi scorgiamo assai spesso che quando sorgono tumori connettivi da ossa che, come i mascellari, sono ricche di mieloplaxi, questi ultimi sono sparsi in numero grandissimo tra gli altri elementi della neo-formazione. Il che ha fatto dare a questa il nome di *tumore a mieloplaxi o di sarcoma giganto-cellulare.* Invece dalla cavità midollare delle ossa hanno punto di partenza dei sarcomi ricchissimi di piccole cellule, molli, midollari.

Dalle ghiandole linfatiche, dalle tonsille e dagli organi affini prendono origine di frequente tumori (linfomi) che ne riproducono più o meno perfettamente la struttura. Constano di un reticolo vascolarizzato di connettivo, che contiene nelle sue maglie delle cellule, che sono eguali alle cellule linfatiche, o di poco le superano in grossezza. La somiglianza talora è tale che riesce impossibile di determinare se si abbia a che fare con una iperplasia semplice o con un vero tumore.

Poco dissimile si presenta l'alterazione nel linfosar-

coma delle ghiandole linfatiche. Secondo alcuni studii fatti sotto la mia direzione dal Dott. Milani, nel linfosarcoma la struttura follicolare della ghiandola si può riconoscere fino a stadio avanzato della malattia. Si ha grande tumefazione dei follicoli, che appaiono sotto forma di granuli bianchi; si ponno, però, ancora dimostrare le trabecole connettive. Quanto alla struttura intima, le maglie del reticolo del parenchima sono più larghe del normale, e le cellule che contengono, ingrandite. Sicchè se il linfoma si può considerare come una semplice iperplasia, il linfosarcoma associa a questa una ipertrofia, nel senso stretto della parola, degli elementi.

In questo campo io potrei moltiplicare gli esempii, se non mi trattenesse la brevità che mi sono imposta. Non voglio, però, lasciare i tumori da tessuto connettivo, senza parlarvi di una varietà curiosa di sarcomi della dura madre, che io ed il Dott. Bozzolo stiamo ora studiando, e di cui daremo più tardi un resoconto esteso in apposito lavoro.

Come è noto, i tumori primitivi della dura madre furono soggetto di una quantità di lavori. È d'uopo tuttavia confessare che, ad onta di ciò, le cognizioni che se ne hanno sono assai scarse. Non solo poco si apprese sul loro sviluppo, ma scarse e contradditorie sono le nozioni che si posseggono intorno alla loro struttura, e, quindi, intorno alla classe oncologica alla quale devono essere ascritti. Infatti, p. es., noi sentiamo assai spesso parlare di cancro o di epitelioma della dura madre, mentre, secondo l'opinione più accreditata, questi tumori non possono primitivamente aver origine che in parti provviste di epitelio vero, il quale manca, invece, alla dura madre. Lo stesso Virchow, cui pure si deve riconoscere un'immensa pratica oncologica, distingue lo psammoma, o tumore sabbioso, dal sarcoma della dura madre, e ritiene che le *cellule madri* scorte in quest'ultimo da Lebert non sieno altro che mieloplaxi. Ammette inoltre il vero cancro: sicchè quello che era una volta conosciuto sotto il nome di *fungo*

della dura madre si risolve, secondo lui, qualche volta in cancro, e qualche volta in sarcoma.

Questa incertezza nella letteratura di questo argomento ci ha indotto ad incominciarne lo studio, pel quale potemmo avere copiosi materiali messi per buona parte a nostra disposizione dal Dott. Cav. Visconti, Prosettore dell'Ospedale Maggiore di Milano.

Questa sorte di neoplasmi che si sviluppa primitivamente nella dura madre cranica o spinale è rappresentata da tumori di varia grossezza, da un grano di miglio ad un'arancia ed anche più, sessili o, più di raro, peduncolati, a forma ovale od emisferica più o meno regolare, a superficie liscia o più spesso granulosa. La superficie di sezione, di colore bianco più o meno rossiccio, si presenta pure generalmente granulosa.

L'esame microscopico dimostra, quali componenti principali del tumore, delle grandi cellule fortemente appiattite, attalchè, mentre vedute di fronte appaiono assai grandi, vedute di profilo, a cagione della loro forma laminare, si presentano sottilissime. Assomigliano, insomma, alle cellule endoteliche che rivestono le sierose, e differiscono solo per la maggiore larghezza, e per la maggiore omogeneità del protoplasma da quelle cellule che già da tempo io ho dimostrato nel tessuto tendineo adulto. Miste a queste si trovano delle cellule più piccole, arrotondate, e degli elementi grossi, a forma di globo, che da taluni vennero, come ho detto, confusi colle cellule madri o coi mieloplaxi. Un esame accurato dimostra, invece, che questi elementi risultano dalla superposizione, a strati concentrici, delle cellule endotelioidi anzidescritte; non è raro, infatti, il caso di scorgere questi globi più o meno disfatti, scissi in parte, quindi, nei singoli elementi che li costituivano.

Tutti questi elementi stanno in alveoli rotondi od allungati, ed incompletamente limitati da trabecole connettive, che alla periferia del tumore si fondono colla capsula che riveste la neo-formazione. Non di raro le trabecole,

anzi che essere costituite da connettivo fibrillare, risultano di cellule endotelioidi simili a quelle del tumore. I vasi sanguigni sono relativamente larghi e numerosi, e scorrono nello spessore delle trabecole.

Questa, che ho descritto, sarebbe la struttura tipica del tumore. Bene spesso, però, essa offre delle modificazioni, e fra queste le più frequenti sono la fibrosa e la calcarea. Nella prima le cellule endoteliche, sia quelle riunite a fasci, che quelle costituenti i globi, producono a se d'intorno della sostanza intercellulare amorfa o fibrillare, sicchè il tessuto da molle che era, diventa duro ed acquista l'aspetto, la consistenza e la struttura del fibroma. Nella seconda i fasci connettivi e (senza paragone più di frequente) i globi s'infiltrano di sali di calce, e danno origine così a delle concrezioni calcaree allungate od arrotondate. Di questo modo il tumore non si può più nemmeno incidere con un robusto coltello; acquista la durezza della pietra.

Queste modificazioni del tessuto del tumore spiegano la diversità di opinione degli autori intorno alla sua classazione. Chi lo vide non alterato, notò la disposizione alveolare e studiò le cellule endotelioidi di fronte, lo ascrisse agli epiteliomi od ai cancri, e lo derivò da una iperplasia dell'epitelio della dura madre; ma questa opinione non può essere da noi accettata, perchè non suffragata nè dal decorso clinico, nè dal lato anatomico; non dal decorso clinico, perchè questi tumori della dura madre possono essere considerati come benigni, non dal lato anatomico, perchè da una parte la struttura alveolare non è esclusiva del cancro, dall'altra nè gli elementi della neoplasia si ponno considerare di natura epiteliale, dal momento che essi danno origine a sostanza intercellulare connettiva, nè si ponno considerare come derivanti da epitelio, da che si formano nello spessore dello strato interno della dura madre, ed oltracciò nessuno ha ancora potuto positivamente sostenere che la dura madre dell'adulto sia rivestita da uno strato epitelico.

Chi lo vide ricco di concrezioni calcaree ne fece un tumore a parte, lo psammoma. Ma quando si studii l'origine di questo neoplasma appare manifesto che non si tratta di una specie vera di tumore, ma solo di una modificazione o, se meglio aggrada, di una varietà; chè, altrimenti, alla stessa stregua dovremmo fare tante specie diverse dei tumori che presentano la metamorfosi adiposa, la colloidea e via dicendo.

Secondo la nostra opinione, questi tumori vanno annoverati fra i sarcomi, e proponiamo, per distinguerli, il nome di *sarcoma endotelioide*, che ricorda la forma degli elementi che principalmente li costituiscono. — Nè ci si accusi della smania di nomi nuovi. Noi crediamo che la distinzione di questa specie di sarcoma dalle altre sia autorizzata tanto dal criterio anatomico, quanto dal clinico. — Delle differenze anatomiche ho già detto. Quanto al lato clinico, il sarcoma endotelioide si distingue dalla più parte degli altri sarcomi, per ciò che è di nocumento all'organismo solo pel volume ch'egli acquista. Mancano, o debbono essere ben rare, se si vuol credere a qualche caso che venne pubblicato, le metastasi agli altri organi; e questo si osserva anche quando il tumore ha già raggiunto notevoli dimensioni.

Tornando ora più strettamente al nostro argomento, appar palese come il sarcoma endotelioide appoggi il principio della stretta dipendenza dei tumori dal tessuto in cui si sviluppano. Noi abbiamo qui la dura madre che di solito dà origine a tumori i quali per la struttura ed il decorso hanno caratteri affatto speciali, e che, per ciò che riguarda la struttura, hanno stretta rassomiglianza col terreno da cui trassero il nutrimento. La dura madre, infatti, contiene fra'suoi fasci di connettivo compatto numerose cellule connettive appiattite che assomigliano a quelle che entrano nella costituzione dei tumori in questione. Quanto ai globi di cellule endotelioidi, io ho trovato che essi si riscontrano assai spesso anche nelle pseudomembrane della pachimeningite cronica. La formazione di concrezioni

calcaree è poi frequentissima nelle parti contenute nella cavità cranica, e, per parlar solo della dura madre, non solo esse si riscontrano frequentissime nelle pseudomembrane infiammatorie, ma altresì, esse vengono riscontrate non di rado negli individui adulti anche a membrana, del resto, normale.

Un fatto curioso, poi, si osserva nel rapporto macroscopico fra la dura madre ed il sarcoma. Questo di solito non si impianta nello spessore della membrana, ma appare come una efflorescenza alla sua superficie interna, sicchè guardando la membrana dall'esterno, essa ci può apparire intatta anche nel punto in cui risiede il tumore. Questo fatto può essere spiegato dapprima dalla struttura tendinea della più parte della membrana, poi dalla particolarità della distribuzione dei vasi sanguigni che noi, con accurate iniezioni, vi abbiamo riscontrata; per la quale solo gli strati interni della membrana hanno una fitta rete capillare. Infatti, le grosse arterie che scorrono sulla superficie esterna, mandano solo scarsi rami che si suddividono in una povera rete di capillari della superficie esterna. I rami più grossi si dividono verso l' interno, e dopo essersi ripetutamente suddivisi danno origine ad una fitta rete capillare che risiede alla superficie interna della membrana, forse solo ricoverta da una membranella di connettivo di immensa sottigliezza. Da questi capillari hanno origine delle vene grosse ed irregolarissime che stanno fra i fasci connettivi, e che, poi, alla loro volta, costituiscono delle vene più grosse, le quali, portandosi alla superficie esterna, ricevono altri rami dall'osso, e decorrono di solito appaiate ai due lati delle arterie.

Considerando l'assieme dei tumori da tessuto connettivo mi si potrebbe, però, muovere un'obbiezione: se è innegabile il fatto che speciali tumori connettivi si sviluppano a preferenza in speciali organi, cui essi assomigliano per la loro intima tessitura, bisogna, d'altra parte, confessare che non di rado in tessuti ricchissimi di elementi cellulari si formano tumori fibrosi compatti, e, viceversa, in tessuti fibrosi si costituiscono dei sarcomi ricchissimi di cellule.

Questa obbiezione si fonda su fatti che possono fino ad un certo punto essere spiegati. Quanto alla formazione di fibromi in tessuti ricchi di cellule, è a considerare la tendenza che ha il connettivo giovine, massime il neoformato, a percorrere i diversi stadii della sua esistenza, e così a trasformarsi in connettivo compatto. Quanto all'origine di sarcomi midollari in tessuti poveri di elementi cellulari, è a por mente a ciò, che i corpuscoli del tessuto connettivo non hanno origine solo dalla moltiplicazione di quelli già esistenti nella parte, ma ponno derivare, come io già fino dal 1865 ho dimostrato, da trasformazione delle cellule semoventi. Queste cellule semoventi, alla loro volta, possono essere date o da migrazione delle semoventi delle parti vicine o dalla diapedesin dei globuli bianchi del sangue. Non siamo ancora in grado di conoscere in quali casi quest' ultimo processo abbia luogo, e, quindi, quanta sia la importanza della diapedesin nella produzione dei tumori. Ad ogni modo, essa deve per certo avere una parte notevole. E a questo modo si può avere buon numero di cellule rotonde o leggermente fusiformi da parti che, come le fascie o i legamenti, normalmente ne sono povere, o poverissime.

Quanto ho esposto finora pei tumori da tessuto connettivo vale, colle debite modificazioni, anche per gli epitelici. Questo ramo di studii non è, però, per questi portato così avanti, come per quelli. E la ragione della differenza è facile a trovarsi quando si rammentino le teorie che durarono fino agli ultimi tempi sullo sviluppo dei tumori epiteliali maligni.

Secondo le teorie di Virchow, che dominarono per tanti anni le scuole patologiche, i tumori epiteliali benigni, quali il callo, il corno cutaneo ecc. prendevano origine da una moltiplicazione degli epitelii preesistenti, mentre i maligni, quali sarebbero il cancro epiteliale ed il cancro vero, derivavano dal tessuto connettivo: dovevano, quindi, sempre considerarsi come produzioni eterologhe. Si era bensì osservato che il cancro ad epitelio cilindrico si sviluppa a

preferenza negli organi forniti di epitelio cilindrico, ed il pavimentoso in quelli ad epitelio pavimentoso: il fatto era troppo spiccato perchè potesse sfuggire; ma non se n'era conosciuta la significazione, e da molti lo si spiegava ammettendo un *nisus formativus* che tendeva a dare agli elementi epitelici prodotti dal connettivo forma simile a quella degli epitelii più vicini. È press' a poco quella forza ignota che ora si vuol far rivivere col nome di *infezione epiteliale*. Con queste idee era ben naturale che non si pensasse ad analizzare più finamente le differenze che corrono fra tumori di uno stesso genere, ed a paragonarle colle differenze presentate dai corrispondenti epitelii normali.

Senonchè successive ricerche nel campo della embriologia e della patologia hanno infirmato queste teorie, e tendono a togliere ogni dipendenza di sviluppo fra il connettivo e l'epitelio.

Com' è noto, nell' uovo che si sviluppa le cellule embrionali si dispongono in modo da costituire i tre foglietti blastodermici, dai quali, poi, si svolgono le diverse parti che costituiscono l' organismo. Ora, appare dalle concordi ricerche di molti osservatori che ciascuno di questi foglietti dà origine ad una determinata serie di tessuti, e non ad altri; così, p. e., dal foglietto esterno o corneo hanno origine l'epidermide e le sue dipendenze, il sistema nervoso ecc.; dal foglietto medio il sistema vascolare, le ghiandole linfatiche, i tessuti connettivi ecc.; dal foglietto interno l'epitelio intestinale e le ghiandole che ne dipendono. Anche nel progressivo sviluppo di queste parti perdura la stessa legge. Dai derivati d' un foglietto non si sviluppano elementi che originariamente si svilupparono da un altro foglietto; p. e. non elementi epiteliali da derivati del foglietto medio, non connettivi da derivati del foglietto esterno.

Quanto vale pei tessuti dell'embrione varrebbe, secondo le recenti ricerche, anche pei tessuti dell'animale adulto. Le lesioni di continuità di un epitelio si compenserebbero

sempre per moltiplicazione degli epitelii preesistenti. — Io non posso però accettare senz'altro quest'ultima legge. Pazienti indagini fatte da uno de'miei allievi, il Dott. Griffini, e che presto verranno pubblicate, hanno dato per risultato che l'attività di moltiplicazione degli elementi epiteliali non corrisponde sempre alla quantità di epitelio prodotto. Sicchè dovrebbe concludersi che, oltre alla scissione, esistono altri processi che per ora ci sfuggono. Forse una trasformazione in elementi epiteliali delle cellule semoventi del connettivo? Per ora non ci è lecito dare una risposta. Però, anche se ciò fosse, sarebbe radicalmente modificata la teoria di Virchow. Secondo questi, anche nello spessore del tessuto connettivo le cellule moltiplicate potevano trasformarsi in epitelii; mentre, secondo le idee attuali, ammettendo anche una trasformazione delle semoventi, questa non potrebbe aver luogo che *tra le cellule epiteliche*, e, perciò, il prodotto dovrebbe esser simile agli elementi epiteliali, tra cui ha avuto origine.

Per questa via non si ha alcuna difficoltà a spiegare quanto da Thiersch venne trovato nel cancro epiteliale, e da altri molti nelle altre specie di cancro; che, cioè, li elementi cancerosi sono in continuità diretta cogli epitelii della parte in cui il tumore ha avuto origine. La spiegazione è facile, perchè gli elementi cancerosi sono conseguenza di una produzione continua degli elementi epiteliali.

Ritornando ora al nostro argomento, con queste premesse è logica la conclusione che, se gli elementi dei tumori epiteliali si derivano dagli epitelii preesistenti, avranno con questi una somiglianza più o meno grande, e, quindi, varierà la forma degli elementi del tumore a seconda dell'epitelio che gli ha dato origine.

Pei tumori benigni, quali il callo, le verruche, gli adenomi ecc., il fatto era già stato constatato da molto tempo. — Ai tumori maligni, l'attenzione venne rivolta da poco, sicchè se si prescinda dalle grandi differenze fra il cancro ad epitelio cilindrico, e quello ad epitelio pavimentoso, le differenze secondarie sono ancora incerte o poco definite.

La difficoltà è resa ancora maggiore da ciò, che quando il cancro ha preso un grande sviluppo, la sua struttura si trasforma di tanto da non permetterci più, per ora, di paragonarla alla struttura primitiva.

Tuttavia già fin d'ora abbiamo raccolto dati che bastano a farci ammettere che, anche pel cancro primitivo, ha luogo quanto abbiamo già notato pei tumori da tessuto connettivo; cioè, che sulla forma e sulla disposizione dei suoi elementi ha parte grandissima la forma e la disposizione degli elementi della parte normale in cui si va sviluppando.

La differenza, che sta fra il cancro propriamente detto ed il così detto cancro epiteliale o cancroide, si può spiegare appunto con questa legge. — Gli epitelii pavimentosi, infatti, si ponno distinguere, a seconda della loro posizione, in *ghiandolari* e *di rivestimento*. Ora in generale si osserva che i primi danno origine al cancro propriamente detto; i secondi al cancro epiteliale. Ho aggiunto, in generale, perchè alcune ghiandole, p. es. le sebacee, possono in alcuni casi contribuire alla produzione degli elementi del cancro epiteliale. —Devo qui, inoltre, far notare che i nomi di questi due generi di cancro sono affatto improprii, perchè entrambi i tumori derivano e sono costituiti da epitelio; sono nomi vecchi che si conservano attribuendo loro un significato alquanto diverso dal primitivo.

Entrambi questi generi di cancro offrono delle modificazioni di struttura che si riferiscono precipuamente al punto in cui hanno origine.

I tumori che si sviluppano dalla epidermide, e dagli epitelii pavimentosi stratificati grossi, p. es. della bocca e dell'esofago, presentano dei zaffi cancerosi che offrono nei loro elementi le stesse modificazioni di forma degli elementi normali. Alla periferia del zaffo abbiamo cellule piccole protoplasmatiche; quanto più proseguiamo verso il centro le cellule ingrandiscono, appiattiscono e subiscono l'infiltrazione cornea; verso il centro troviamo quelle formazioni speciali che vennero dette *globi epidermici*, e che talora

vi si trovano in tanto numero da dare uno speciale aspetto macroscopico al tumore. In quest'ultimo caso esaminando il rapporto fra le masse neoformate e l'epidermide normale che le ricopre, si nota che questa si continua in quelle, sicchè le masse neoformate più superficiali si presentano quali ghiandole che sboccano alla superficie della cute, e da cui, colla pressione, invece di secreto si ponno fare escire globi epidermici e piastrine cornee.

Tal'altra volta solo gli strati più profondi del reticolo Malpighiano sembrano interessati nella produzione del tumore, ed allora gli elementi di questo appaiono più delicati, meno schiacciati, meno infiltrati di sostanza cornea. I globi epidermici sono scarsi o mancano.

In ogni caso la più parte degli elementi presenta una particolarità che, pure, ritraggono dal tessuto normale. — Nell'epidermide e negli epitelii pavimentosi affini io ho scoperto, già da tempo, che le cellule degli strati profondi, e più ancora quelle degli strati medii, non stanno ad immediato contatto l'una dell'altra; fra esse esiste un piccolo spazio, ed esse poi sono tenute assieme da numerosi filuzzi o ciglia, che partono da tutta la superficie di una cellula, ed attraversando lo spazio intercellulare, vanno ad attaccarsi alla superficie delle cellule vicine (onde il nome di cellule *cigliate*). Per molte ragioni, che ho sviluppate altrove, e per questa ancora che gli spazii intercigliari sono più sviluppati negli epitelii più grossi o ipertrofici, io sono d'opinione che questi spazii servano al passaggio dei succhi nutritori degli elementi. Ora, nei cancri sviluppatisi dalla epidermide e dagli epitelii affini, queste cellule cigliate, più o meno numerose, esistono sempre, a differenza delle altre specie di cancro. Sicchè credo che questo criterio diagnostico possa giovare, in caso di dubbio, nella determinazione della origine di un tumore.

Quando il tumore ha per punto di partenza un epitelio pavimentoso sottile o delicato, i suoi zaffi conservano generalmente questi stessi caratteri. Così, p. es., nei carcinomi sviluppatisi dalla congiuntiva oculare troviamo zaffi

spesso sottili, anastomizzati a rete fra loro, e costituiti da cellule delicate, di cui le più esterne hanno non di rado forma nettamente cilindrica, e stanno impiantate verticalmente sullo stroma connettivo. Mancano, o sono rudimentarii, i globi e le cellule cigliate.

Una conferma del principio enunciato l'abbiamo anche nei cancri che si sviluppano dalle ghiandole, specialmente quando il tumore venga esaminato nei primi periodi della sua vita.

Interessanti esempii si hanno della ghiandola tiroidea. Normalmente questa consta di vescicole rivestite da un epitelio a piccole cellule poligonali, e riempiute generalmente di materia colloide. — Ora, il cancro primitivo di quest'organo può presentare dei zaffi molto più lunghi ed irregolari dei normali, ma, come questi, ripieni e rivestiti di piccole cellule racchiudenti qua e là, più o meno numerose, delle masse colloidee.

L'ovario è una ghiandola rivestita da epitelio cilindrico, dal quale, quando si sviluppano gli ovuli, partono dei prolungamenti od otricoli che si insinuano nello stroma connettivo dell'organo, e sono costituiti da piccole cellule. Sono quest'ultime, che, ulteriormente sviluppandosi, si trasformano negli ovuli e nell' epitelio del follicolo di Graaf. — Ebbene, si riscontrano dei cancri ovarici che, invece di possedere le grandi cellule, che pur sono tanto frequenti in simili neoplasie d'altre parti, sono costituiti da elementi assai piccoli, simili a quelli degli otricoli primitivi.

In casi di cancro del fegato e del rene notò Waldeyer che gli elementi neoformati avevano forma simile a quella dei canaliculi biliari e dei canaliculi uriniferi.

In molti casi di cancro della mammella gli alveoli del tumore ricordano, sia per la disposizione che per la struttura, i racemi ghiandolari normali, da cui molto probabilmente si sono sviluppati. — In quest'organo, però, forse più che in ogni altro, ben presto, in conseguenza del con-

tinuo ed irregolare sviluppo della neoformazione, va perduta la traccia della struttura primitiva.

Per ultimo accennerò come esistano alcune specie di tumori di cui ancora s'ignora il punto di partenza, benchè quasi costantemente si ripetano, colla loro forma caratteristica, nelle stesse parti, dando così indizio di una potente localizzazione. Non citerò qui che quei cancri della mucosa nasale, di cui è ancora incerta l'origine (se dallo epitelio di rivestimento o dalle ghiandole), e che appaiono d'aspetto gelatinoso o midollare. Sono costituiti da cordoni di piccole cellule, tortuosi, sottili, spesso anastomizzati fra loro. — Una varietà di questa specie di cancro è rappresentata dal così detto *cancroide a globi ialini*, il quale si distingue per ciò, che nello spessore dei cordoni cellulari stanno dei globi di varia grossezza di una sostanza ialina, di natura ignota. Anche questa forma di tumore, che è relativamente molto rara, predilige le cavità nasali, e specialmente l'antro d'Igmoro.

Quanto agli altri organi in cui può svilupparsi primitivo il cancro, quali il polmone, il testicolo, i reni succentoriati, la prostata e le ghiandole salivali, manca ancora nella scienza un sufficiente esame anatomico. Le scarse osservazioni che si posseggono sui due ultimi organi tenderebbero a farci ammettere che in essi il rapporto fra tumore e terreno di suo sviluppo sia eguale a quello degli organi di cui ho dinanzi tenuto parola.

Ora che abbiamo conosciuto per sommi capi quanto si è fatto nell'argomento che ci occupa, è lecito domandarci quale sarà per essere il frutto di uno studio che richiede tanto fina analisi e sì numerose osservazioni. Dovremo noi accontentarci della sterile conoscenza di nuove forme cellulari, di pure curiosità morfologiche? Ricaveremo noi solo qualche disegno di più pei nostri atlanti, qualche nome di più per la già troppo ricca terminologia anatomo-patologica?

Chi ciò credesse si troverebbe in errore. — L'argomento che attualmente ci occupa non è che una parte,

una piccola parte del gran compito che s'è proposto la Patologia generale: lo studio della patologia dei tessuti. Come ogni forma di elementi ha un proprio modo di nutrirsi, di moltiplicarsi, di funzionare, così ogni forma di elementi presenta una serie di proprie alterazioni morbose. E come la funzione di ogni gruppo di elementi contribuisce in un modo speciale a quell'assieme di atti che costituiscono la vita dell'organismo, così l'alterazione della attività funzionale di ciascuno di questi grandi gruppi, altera in uno special modo, e più o meno gravemente, la regolarità con cui questi atti si compiono. Di qui la necessità di uno studio profondamente analitico della fisiologia e della patologia dei tessuti e degli organi, il quale potrà servirci di guida più sicura per la futura terapia.

Chi, sprovvisto di cognizioni speciali, si accinge a passare in rivista la svariata famiglia dei tumori, ed a studiarne i generi e le specie allo stesso modo con cui si studiano i caratteri diagnostici di una pianta o di un animale, non può sottrarsi ad un penoso senso di meraviglia nel vedersi spiegar dinanzi tanta ricchezza di forme, tante particolarità di struttura, che pare si sottraggano ad ogni legge, che sfuggano ad ogni tentativo di unificazione.

Eppure anche qui impera la legge. La molteplicità delle forme dei neoplasmi risponde alla molteplicità di forme dei tessuti. Non vediamo noi nell'organismo normale modificarsi in mille modi il tessuto connettivo a seconda che deve proteggere, sotto forma di neuroglia, i molli elementi nervosi, costituirsi in prezioso serbatoio di materiali come tessuto adiposo, foggiarsi a robusti cordoni od a resistenti membrane nei tendini o nelle aponeurosi? Non vediamo noi il tessuto epitelico assumere diversa forma e diversa costituzione a seconda che deve o difendere la superficie del corpo come epidermide, o trasportar muco come nella trachea e nella laringe, o fabbricar muco col trasformarsi in ghiandole unicellulari?

Ora, dovrà recarci meraviglia se il prodotto dell'alterata attività formativa di questi elementi varierà col variare della struttura degli elementi stessi?

Le neoformazioni così varie, quando si considerano nello assieme, si riducono ad una grande semplicità quando si pongono a confronto col tessuto che loro ha dato origine, quando si considerano in connessione colla loro matrice fisiologica.

Mi permetto, per ultimo, di attirare l'attenzione sui vantaggi che alla medicina pratica derivano da questo metodo di studio dei neoplasmi.

È fortunatamente lontano il tempo in cui il patologo credeva che bastasse l'esame di un pezzettino di tumore per poterne determinare la natura ed il decorso. Io non voglio dire che ciò non possa ancora accadere; è però più raro di quello che una volta si pensasse e, forse, da taluno ancora si pensi. Lo studio e l'esperienza ci hanno resi più modesti, ed ora troviamo la necessità di una stretta alleanza col clinico, il quale ci deve fornire i molti dati che ci mancano onde completare la storia del neoplasma.

A questo scopo è necessario di determinare la struttura e la disposizione degli elementi nelle parti più giovani e nelle più vecchie del tumore, a ciò che dalle diverse trasformazioni si possa arguire della rapidità di sviluppo e dell'ultima destinazione degli elementi che lo compongono. Ben diversa, p. es., è la significazione delle quasi sterili cellule semoventi che chiudono il loro ciclo colla fabbricazione del connettivo compatto di un benigno fibroma, da quella delle semoventi di un sarcoma, che si moltiplicano senza posa, e invadono coi loro ammassi l'organismo.

Poi devesi por mente ai rapporti del tumore colle parti sane che immediatamente lo circondano. I tumori più maligni non solo aumentano in grossezza infiltrandosi nelle parti vicine, ma altresì penetrano nei vasi sanguigni e nei linfatici, e per la via di questi diffondono i loro elementi nel corpo, e danno origine ai nodi secondarii, e alle loro terribili conseguenze. Il cancro epiteliale ci offre i più begli esempi di penetrazione nei vasi linfatici; ed è appunto questa tendenza ad infiltrarsi che lo distingue dai tumori benigni degli epitelii. Anche tumori general-

mente benigni, massime se molli, quando si trovano vicino a grossi vasi ponno mandarvi delle propaggini, le quali, staccate dalla violenza della corrente sanguigna, e trasportate lontano, ponno svilupparsi in nodi secondarii alla stessa guisa dei tumori comunemente conosciuti come maligni. Valga l'esempio dell'encondroma.

Finalmente devesi tener presente anche il terreno in cui è nato il tumore, poichè uno stesso tessuto patologico può avere diversa significazione a seconda del punto in cui s' è sviluppato. Il tessuto di una innocente ipertrofia delle tonsille può costituire altrove un pericoloso sarcoma; la stessa forma di sarcoma dà più facilmente nodi secondarii quando si sviluppi nel testicolo, che nell'ovario; i sarcomi delle fascie permettono una prognosi meno infausta che quelli delle mucose; un tumore racchiuso tra robusti strati di connettivo compatto, p. es. nell' occhio, dà, estirpato, prognosi migliore di un altro che sviluppatosi in tessuti molli e ricchi di vasi ha potuto largamente infiltrarsi.

Gli è chiaro che questo studio così completo non può esser fatto dal patologo che quando il chirurgo lo richiede del suo giudizio prognostico dopo l'operazione. Però, anche quando è richiesto di consiglio a tumore non ancora estirpato, egli non deve accontentarsi dell'esame dei pochi elementi che gli ponno essere forniti da una puntura del trequarti istologico, ma deve, per quanto può, far tesoro di tutti quegli altri dati che, come sopra è detto, valgono a fargli meglio conoscere la natura e la storia del neoplasma.

Solo di questo modo egli potrà evitare deplorabili errori, rendersi utile alla pratica e contribuire ai progressi della scienza.